

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cytotec 200 µg Tabletten
Für Erwachsene

Misoprostol

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Misoprostol 200 µg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiß bis cremefarbene, hexagonale Tabletten.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Magen-Darm-Mittel

Zur Vorbeugung und Behandlung von medikamentenbedingten (z. B. Antirheumatika, Acetylsalicylsäure) Magenschleimhautschädigungen. Die Vorbeugung medikamentenbedingter Magenschleimhautschädigungen soll sich vorwiegend auf entsprechend disponierte Patienten erstrecken. Die bisher vorliegenden Daten lassen eine begründete, weitergehende Definition von Behandlungsgruppen nicht zu.

In jedem Fall ist zu prüfen, ob die magenschleimhautschädigende Medikation in ihrer Dosis reduziert oder das Medikament abgesetzt werden kann.

Zur Behandlung von akuten Zwölffingerdarm- und Magengeschwüren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet:

- zur Vorbeugung und Behandlung von medikamentenbedingten Schleimhautschädigungen:
2 bis 4-mal täglich 1 Tablette Cytotec 200 (entsprechend 400 bis 800 µg Misoprostol/Tag),

- zur Behandlung von akuten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, medikamenteninduzierten Magengeschwüren:

4-mal täglich 1 Tablette Cytotec 200 (entsprechend 800 µg Misoprostol/Tag).

Ältere Patienten. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Bei älteren Patienten und bei solchen mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht zwingend erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen soll die Behandlung mit niedrigen Dosen begonnen werden; diese Patienten sind zu überwachen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Cytotec wird über Fettsäure-oxidierende Systeme, die in Organen im ganzen Körper vorhanden sind, metabolisiert. Es ist daher unwahrscheinlich, dass der Metabolismus und die Plasmaspiegel bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion deutlich beeinflusst werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollten bei 2-maliger Anwendung morgens und abends, sonst jeweils mit den 3 Hauptmahlzeiten und zusätzlich gegebenenfalls vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Einnahme soll mit den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) erfolgen. Bei der vorbeugenden Behandlung sollte die Dauer der Anwendung identisch sein mit der Therapiedauer des schleimhautschädigenden Medikamentes (z. B.

Antirheumatikum, Acetylsalicylsäure), wobei das Ausmaß der vorbeugenden Wirkung für 12 Monate überschreitende Zeiträume aufgrund der bisher vorliegenden Daten nicht ausreichend abzuschätzen ist.

Zur Behandlung von bestehenden Geschwüren, Schleimhautblutungen und Schleimhautdefekten beträgt die Dauer der Anwendung 4 Wochen und kann, falls erforderlich, auf 8 Wochen ausgedehnt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Cytotec 200 soll nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Prostaglandine oder einen der sonstigen Bestandteile und bei entzündlichen Darmerkrankungen.

Prostaglandine des E-Typs, zu denen Misoprostol, der Wirkstoff von Cytotec 200, gehört, können durch Erweiterung der peripheren Gefäße ein Absinken des Blutdrucks verursachen. Ergebnisse klinischer Studien weisen darauf hin, dass Cytotec in Dosen, die die Heilung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren unterstützen, keine Hypotonie erzeugen. Dennoch sollte Cytotec 200 bei Patienten mit Krankheitszuständen, bei denen ein Absinken des Blutdrucks zu schweren Komplikationen führen könnte, wie z. B. zerebrale Gefäßkrankheit, koronare Herzkrankheit oder schweren peripheren Gefäßerkrankungen (inkl. Bluthochdruck) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Misoprostol ist kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4, 4.6 und 4.8).

Frauen im gebärfähigen Alter wird Cytotec 200 nur verordnet, wenn ein hohes Risiko besteht, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre durch die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID), zu entwickeln.

Kinder und Jugendliche

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Misoprostol bei Kindern und Jugendlichen vorliegen, sollte Cytotec 200 bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Misoprostol, der Wirkstoff von Cytotec 200, kann eine Wirkung auf die Gebärmuttermuskulatur ausüben.

Das Präparat darf daher in der Schwangerschaft bzw. von Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann, nicht eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.4, 4.6 und 4.8). Eine Anwendung in der Schwangerschaft wurde mit Fehlbildung in Verbindung gebracht.

Stillende Mütter dürfen nicht mit Cytotec 200 behandelt werden, da der aktive Metabolit von Misoprostol in die Muttermilch übergeht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen erst mit der Einnahme von Misoprostol beginnen, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine empfängnisverhütenden Mittel anwenden bzw. einnehmen, dürfen unter Einnahme von Cytotec 200 nicht schwanger werden (siehe auch Abschnitt 4.3, 4.6 und 4.8).

Hierbei wird empfohlen, Cytotec nur anzuwenden, wenn die Patientinnen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und über das Risiko einer Einnahme von Cytotec während einer Schwangerschaft unterrichtet wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Tritt unter Einnahme von Cytotec 200 eine Schwangerschaft ein, muss das Präparat abgesetzt werden.

Auch bei einer kombinierten Einnahme von Misoprostol mit nicht-steroidalen Antirheumatika können, wenn auch signifikant seltener als bei alleiniger Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Blutungen und Perforationen auftreten. Es ist daher stets, auch bei fehlender Symptomatik, an die Möglichkeit eines Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüres zu denken und gegebenenfalls eine Endoskopie und Biopsie vor der Anwendung durchzuführen, um sicherzustellen, dass keine maligne Erkrankung im oberen Gastrointestinaltrakt vorliegt. Diese und weitere notwendige Untersuchungen sollten in angemessenen Zeitabständen wiederholt werden.

Insbesondere Patienten mit entsprechender Anamnese bedürfen daher der besonderen Überwachung durch den Arzt.

Ein symptomatisches Ansprechen auf eine Therapie mit Misoprostol schließt die Malignität einer Erkrankung nicht aus.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten, die zu Durchfall neigen oder für die eine Dehydratation gefährlich sein kann.

Um das Risiko von Diarrhö zu verringern, sollte Misoprostol mit den Mahlzeiten eingenommen und die gleichzeitige Einnahme magnesiumhaltiger Antacida vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hydriertes Rizinusöl kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

Es gibt keinen Nachweis dafür, dass Cytotec unerwünschte Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel freiwilliger Probanden oder von Patienten mit Diabetes mellitus hat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida können zu einer Einschränkung der Bioverfügbarkeit von Misoprostol führen. Magnesiumhaltige Antazida können Misoprostol-bedingte Durchfälle verstärken. Die Wirkung von Abführmitteln (Laxantien) kann verstärkt werden. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, insbesondere mit Antirheumatika wie z. B. Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Indometacin, Piroxicam und Acetylsalicylsäure wurden bisher nicht beobachtet. Die Wirksamkeit von nichtsteroidalen Antirheumatika zur Behandlung von Beschwerden und Symptomen bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis wird durch Misoprostol nicht beeinträchtigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Misoprostol mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) kann jedoch in seltenen Fällen einen Anstieg von Transaminasen und periphere Ödeme hervorrufen.

In spezifischen Studien konnten keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Phenazon oder Diazepam gezeigt werden. Ein mäßiger Anstieg der Konzentration von Propranolol (durchschnittlich etwa 20 % der AUC bzw. 30 % von C_{max}) wurde bei Mehrfachgabe von Misoprostol beobachtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung mit Cytotec über das Risiko einer Teratogenität aufgeklärt werden.

Die Behandlung darf erst begonnen werden, nachdem eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde, und die Patientin umfassend über die Bedeutung einer zuverlässigen Kontrazeption während der Behandlung unterrichtet wurde. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft, muss die Behandlung sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft:

Durch die Einnahme von Cytotec 200 kann eine Schwangerschaft gefährdet und eine Fehlgeburt oder Frühgeburt verursacht werden. Der Wirkstoff Misoprostol kann Uteruskontraktionen, Blutungen hervorrufen und zum Abgang der Frucht führen. Der Abort kann unvollständig sein. Nach missbräuchlicher Anwendung von Cytotec 200 kam es in Einzelfällen zur Geburt von missgebildeten Neugeborenen oder zum Absterben des Fetus. Daher ist die Anwendung von Misoprostol in der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, in jedem Falle kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8). Diese Gegenanzeige beinhaltet auch die Anwendung von Cytotec zum Abbruch einer Schwangerschaft und zwar sowohl als Monosubstanz als auch in Kombination, z. B. mit Mifepriston. Aus der Literatur ist bekannt, dass der Einsatz von Misoprostol in dieser Indikation mit Nebenwirkungen für die Patientin und/oder Schäden am Fetus - in den Fällen bei denen ein Abbruch nicht erzielt werden konnte - verbunden sein kann. Die Firma PHARMACIA hat die Sicherheit und Wirksamkeit von Cytotec beim medikamentösen Abbruch einer Schwangerschaft weder als Monotherapie noch in Kombination untersucht und empfiehlt bzw. unterstützt eine derartige Anwendung daher nicht. PHARMACIA weist die behandelnden Ärzte darauf hin, dass die Verantwortung für die Anwendung von Cytotec in Verbindung mit dem Abbruch einer Schwangerschaft im Hinblick auf mögliche Risiken für die Schwangere oder den Fetus allein beim behandelnden Arzt oder bei entsprechenden Einrichtungen, die diese Anwendung empfehlen, liegt.

Wenn eine Frau schwanger ist oder während der Behandlung mit Cytotec 200 schwanger wird, muss das Präparat abgesetzt werden, da ein potentielles Risiko für den Fetus besteht (siehe Punkt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Bei Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Misoprostol im ersten Trimenon wurde über ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für Missbildungen berichtet, im Vergleich zu einer Inzidenz von 2% in der Kontrollgruppe. Die pränatale Exposition wurde insbesondere mit dem Möbius-Syndrom (angeborene Fazialisparese, die zu Hypomimie führt, Saug- und Schluckprobleme sowie Störungen der Augenbewegungen, mit oder ohne Fehlbildungen der Extremitäten); Amnionband-Syndrom (u.a. Deformation von Gliedmaßen/ Amputationen, insbesondere Klumpfuß, Acheirie, Oligodaktylie, Gaumenspalte) sowie Anomalien des zentralen Nervensystems (zerebrale und kraniale Anomalien, wie Anenzephalie, Hydrocephalus, Kleinhirnhypoplasie, Neuralrohrdefekte) in Verbindung gebracht. Andere Geburtsfehler, einschließlich Arthrogryposis, wurden beobachtet.

Folglich sollten Frauen über das Risiko einer Teratogenität informiert werden.

Sollte eine Patientin ihre Schwangerschaft nach einer Exposition mit Misoprostol *in utero* fortsetzen, muss eine sorgfältige Überwachung der Schwangerschaft mittels engmaschigen Ultraschalluntersuchungen, unter besonderer Kontrolle der Gliedmaßen und des Kopfes, durchgeführt werden.

Cytotec 200 kann eine Fehlgeburt oder eine Schädigung der Gebärmutter verursachen. Deshalb ist es sehr wichtig verlässliche Verhütungsmethoden während der Einnahme von Cytotec 200 anzuwenden. Das Risiko einer Schädigung der Gebärmutter (Uterusruptur) ist im späteren Schwangerschaftsstadium größer, ebenso nach vorherigen Operationen an der Gebärmutter, einschließlich Kaiserschnitt sowie bei Frauen die 5 oder mehr Geburten hatten.

Stillzeit:

Misoprostol wird im Körper der Mutter rasch zu Misoprostol-Säure metabolisiert, die biologisch aktiv ist und in die Muttermilch übergeht. Misoprostol sollte daher bei stillenden Müttern nicht angewendet werden, da die in der Muttermilch auftretende Misoprostol-Säure beim gestillten Säugling unerwünschte Nebenwirkungen wie z. B. Durchfall hervorrufen kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cytotec kann u.a. Schwindel verursachen. Auswirkungen von Cytotec 200 auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen können nicht ausgeschlossen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nervensystem

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.
Gelegentlich: Benommenheit, Ohrenklingen.

Atemwege

Gelegentlich: Infektionen der oberen Luftwege.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Diarrhö*
Häufig: Bauchschmerzen*, Verstopfungen, vorübergehend weicher Stuhlgang bis hin zu Durchfall, Verdauungsstörungen, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen.
Gelegentlich: Aufstoßen.
Selten: Starke Durchfälle mit den möglichen Folgen einer schweren Dehydratation.

*Durchfall und Bauchschmerzen waren dosisabhängig, normalerweise zu Beginn der Therapie auftretend und üblicherweise selbst-limitierend.

Durchfall kann durch die Einnahme von Einzeldosen, die 200 µg nicht überschreiten, zusammen mit einer Mahlzeit verringert werden. Auch der Verzicht auf die Einnahme magnesiumhaltiger Antacida, kann das Auftreten von Diarrhö verringern.

Skelettmuskulatur, Bindegewebe, Knochen

Gelegentlich: Gelenkschmerzen.

Immunsystem

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion.

Schwangerschaft, Wochenbett, Perinatalperiode

Selten: Uterusruptur**

Nicht bekannt: krankhafte Gebärmutterkontraktionen, Fruchtwasserembolie, Absterben des Fetus, unvollständiger Abort, Frühgeburt, Placentaretention, Uterusperforation, Geburtsschäden.

**Über Uterusrupturen wurde gelegentlich nach Einnahme von Prostaglandin während dem zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester berichtet. Uterusrupturen traten insbesondere bei mehrfruchtgebärenden Frauen oder Frauen mit einer Kaiserschnitt-Narbe auf.

Weibliche Geschlechtsorgane

Gelegentlich: Dysmenorrhö, Zwischenblutungen, verlängerte Menstruationsblutung, Veränderungen der Menstruation, Krämpfe im Bereich der Gebärmutter, vaginale Blutungen (einschließlich Blutungen nach den Wechseljahren).

Selten: Schmerzen im Bereich der Gebärmutter, Verstärkung der Menstruationsblutung.

Nicht bekannt: Gebärmutterblutungen.

Allgemeine Störungen:

Gelegentlich: Fieberzustände.

Nicht bekannt: Schüttelfrost.

Haut und Unterhautzellgewebe:

Sehr häufig: Hautausschlag.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen:

Häufig: fetale Missbildungen

Das Nebenwirkungsprofil von Cytotec ist bei gleichzeitiger Einnahme von NSAIDs vergleichbar.

Klinische Prüfungen:

In klinischen Prüfungen erhielten über 15.000 Patienten und Probanden mindestens eine Dosis Misoprostol. Die auftretenden Nebenwirkungen umfassten hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt.

Durchfall und Bauchschmerzen waren dosisabhängig, normalerweise zu Beginn der Therapie auftretend und üblicherweise selbst-limitierend. Seltene Fälle ausgeprägter Diarrhö, die zu schwerer Dehydratation führte, wurden berichtet.

Das Nebenwirkungsprofil war mit einer Inzidenz von > 1% bei subakuten (Anwendungsdauer 4 bis 12 Wochen) und langfristigen (Dauer bis zu einem Jahr) klinischen Studien vergleichbar.

Die Sicherheit der Langzeittherapie von Misoprostol (> 12 Wochen) wurde durch mehrere Studien, mit kontinuierlicher Anwendungsdauer bis zu einem Jahr, nachgewiesen. Dies schließt auch das Fehlen ungewöhnlicher oder atypischer Veränderungen der Morphologie der Magenschleimhaut, untersucht durch Magenbiopsien, ein.

Das Sicherheitsprofil von Misoprostol bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) zeigte im Vergleich zu jüngeren Patienten keine signifikanten Unterschiede.

Manchmal kann Cytotec 200 für Anwendungen verordnet werden, für die keine Zulassung vorliegt (sog. off-label use, zulassungsüberschreitende Anwendung)

Nebenwirkungen wurden berichtet:

- abnorme Kontraktionen der Gebärmutter
- Gebärmutterblutungen
- Uterusruptur

- Plazentaretention, Abort
- Fruchtwasserembolie
- unvollständige Fehlgeburt (Abort) und Frühgeburt
- Tod des Fetus und Geburtsschäden.

Bei Auftreten der oben genannten Nebenwirkungen sollte die Einnahme von Cytotec 200 beendet und der Arzt aufgesucht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Die toxische Dosis von Misoprostol bei Menschen ist bisher noch nicht festgestellt worden. Tägliche Dosen bis zu 1600 µg sind toleriert worden und führen lediglich zu gastrointestinalen Symptomen. Bei Tieren sind die toxischen Wirkungen ähnlich jenen, die von anderen Prostaglandinen berichtet werden: Erschlaffung der glatten Muskulatur, Dämpfung des zentralen Nervensystems, Atemnot. Klinische Zeichen, die eine Überdosis anzeigen können, sind: Sedierung, Tremor, Krämpfe, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Kontraktionen des Uterus, Diarrhö, Fieber, Palpationen, Hypotonie oder Bradykardie.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezielles Antidot ist bislang nicht verfügbar, daher zielt die Behandlung bei Überdosierung auf die Behebung von Symptomen und die Unterstützung lebenswichtiger Funktionen ab. Da Misoprostol wie eine Fettsäure verstoffwechselt wird, ist eine Dialyse keine geeignete Maßnahme zur Behandlung von Intoxikationen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ulkustherapeutikum (Prostaglandin-E1-Analogon)
ATC-Code: A02 BB01

Misoprostol ist ein synthetisches Prostaglandin E₁-Analogon. Es fördert die Abheilung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, hemmt die Magensäuresekretion und hat schleimhautschützende Eigenschaften.

a) Hemmung der Säuresekretion:

Die antisekretorische Wirkung von Misoprostol zeigt sich sowohl in einer Hemmung der basalen Säuresekretion als auch in der Hemmung der durch Histamin, Pentagastrin, Tetragastrin, Betazol, Nahrungsaufnahme und Coffein stimulierten Säuresekretion. Zusätzlich reduziert Misoprostol die nächtliche Säuresekretion.

In vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass der Mechanismus der Säuresekretionshemmung eher durch direkten Angriff an der Parietalzelle erfolgt als durch indirekte Mechanismen. Im Vergleich zur intravenösen und intragastralen Verabreichung führt die Injektion von Misoprostol in die innervierten Pawlowtaschen von Hunden schon bei niedriger Dosierung zu einer Säuresekretionshemmung. Dies lässt vermuten, dass die lokale Wirkung von Misoprostol vorherrscht. Bei Tierversuchen war nur

eine geringe oder keine Wirkung auf den Serum-Gastrin-Spiegel vorhanden.

b) Hemmung der Pepsinsekretion:

Misoprostol senkt die Pepsinsekretion und das Magensäurevolumen sowohl unter Normalbedingungen als auch unter Stimulation.

c) Schleimhautschutzwirkung:

Beim Tier und beim Menschen zeigt Misoprostol schleimhautschützende Eigenschaften, die die Integrität der Magenschleimhautbarriere gegen schädliche Stoffe verstärken.

Dosierungen von 25 µg bzw. 50 µg Misoprostol, die nur eine geringe antisekretorische Wirkung zeigen, führen unter gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure zu einem Schleimhautschutz beim Menschen, indem die Acetylsalicylsäure-bedingte Magenblutung verringert bzw. der fäkale Blutverlust herabgesetzt wird.

Die Vorbehandlung mit säurehemmenden Dosen von 200 µg Misoprostol führt zu einem signifikanten Schutz der Magenschleimhaut vor Acetylsalicylsäure-bedingter Schädigung. In dem Modell einer durch Ethanol hervorgerufenen Gastritis bei gesunden Probanden erweisen sich 200 µg Misoprostol um 80 % wirksamer als Placebo.

Misoprostol steigert dosisbezogen die Bicarbonatsekretion im Duodenum; es erhöht die Dicke der adhärennten Mukus-Schicht im Magen und die Quantität des löslichen Schleimes in einem Magen-Aspirat. Zusätzlich erhöhen 200 µg Misoprostol beim Menschen das Schleimhaut-Blutvolumen um mehr als 15 % gegenüber dem Normalwert. Bei Ratten bleibt die Schleimhautdurchblutung unverändert, während sie bei Hunden ansteigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Misoprostol wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten Misoprostolsäure werden nach ungefähr 12 Minuten erreicht. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit der Misoprostolsäure beträgt 20 bis 30 Minuten. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit anderer Misoprostol-Metabolite beträgt 1,5 Stunden. Die mittleren maximalen Plasmaspiegel, C_{max}-Werte, weisen nach Gabe von Einzeldosen im Bereich von 200 bis 400 µg eine lineare Beziehung zur applizierten Dosis auf. Nach täglicher Gabe von 2 bis 4 mal 200 µg Misoprostol werden die Steady-State-Plasmaspiegel am zweiten Behandlungstag erreicht. Nach mehrfacher Gabe von Misoprostol wird keine Kumulation von Misoprostolsäure im Plasma festgestellt.

73 % der Radioaktivität einer oralen Dosis von radioaktiv-markiertem Misoprostol werden mit dem Harn ausgeschieden, 15 % mit den Faeces. Ungefähr 56 % der totalen Radioaktivität werden innerhalb von 8 Stunden mit dem Harn ausgeschieden. Misoprostol wird über Fettsäure-oxidierende Systeme (Beta- und Omega-Oxidation), die in allen Organen vorhanden sind, metabolisiert. In Tierstudien zeigt Misoprostol keine Wirkung auf mikrosomale Oxidasen (Cytochrom P 450) der Leber.

Bei Patienten mit geringen bzw. mäßigen Nierenfunktionsstörungen zeigt sich ein Anstieg von t_{1/2}, des maximalen Plasmaspiegels, C_{max} und den Flächen unter den Plasmaspiegel-Zeitkurven, den AUC-Werten. Eine Korrelation zwischen dem Grad der Nierenschädigung und dem Anstieg der AUC-Werte ist nicht feststellbar. Bei anurischen Patienten ergibt sich im Vergleich zu nierengesunden nahezu eine Verdoppelung der C_{max}-, AUC-, t_{1/2}-Werte für Misoprostolsäure. Antazida können zu einer

Einschränkung der Bioverfügbarkeit von Misoprostol führen.

Die Serum-Protein-Bindung von Misoprostol beträgt weniger als 90 % und ist im therapeutischen Bereich konzentrationsunabhängig. Die Serum-Protein-Bindung der freien Säure von Misoprostol beträgt ca. 81 - 89 %. Eine Kumulation von Misoprostol in Erythrozyten findet nicht statt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Chronische/akute Toxizität

Die Prüfung der chronischen Toxizität von Misoprostol wurde an Hunden und Ratten mit bis zu 480 µg/kg/Tag bzw. 9000 µg/kg/Tag per os durchgeführt.

Auffallendste klinische Symptome dieser Studien waren Diarrhö, Erbrechen, weiche und/oder schleimige Stühle, erhöhte rektale Temperatur, bei Hunden sowie Diarrhö, Salivation, vermindertes Körpergewicht und erhöhte Futtermittelaufnahme bei Ratten. Alle genannten Symptome klangen nach einer Erholungsphase wieder ab.

Bei beiden Tierarten kam es nach längerer Gabe zu einer Hyperplasie der Magenschleimhaut, die sich jedoch nach Absetzen des Wirkstoffes als reversibel erwies. Autonomes Wachstum oder Zell-atypien wurden nicht beobachtet.

Histologische Untersuchungen von Magenbiopsien beim Menschen, zeigten keine unerwünschten Gewebereaktionen nach einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Aus den Ergebnissen der Kanzerogenitätsversuche an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung. Aus den Ergebnissen der Mutagenitätstests ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

c) Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben bis zu Dosen von 1600 µg/kg/Tag bzw. 1000 µg/kg/Tag keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die Nachkommen von Ratten zeigten eine geringere Gewichtszunahme, wenn Misoprostol während der Fetalentwicklung und der Laktationszeit in einer Dosis von 10 mg/kg verabreicht wurde. Im Rahmen von Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten wurden eine Verminderung der Implantationsrate und eine Steigerung der Frucht-Todesrate festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

mikrokristalline Cellulose; Hypromellose; Carboxymethylstärke-Natrium; hydriertes Rizinusöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!
Nicht über 30 °C aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind verpackt in Alu-Alu/PCV Blisterpackungen mit 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. Zulassungsnummer(n)

39265.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

24.09.1998/24.03.2009

10. Stand der Information

Juli 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig